

Prédisposition génétique et cancer de l'ovaire

Une prédisposition génétique existe pour 5 à 10 % des cas de cancers de l'ovaire. Deux syndromes identifiables par des tests sont en cause, l'un prédispose également au cancer du sein, l'autre au cancer du côlon et de l'endomètre. La prise en charge des femmes à risque va de la surveillance échographique régulière jusqu'à l'annexectomie prophylactique.

Isabelle Coupier, Marion Gauthier-Villars, Pascale This, Dominique Stoppa-Lyonnet *

En France le risque cumulé de cancer de l'ovaire pour une femme est de l'ordre de 1 %. Le risque relatif pour une apparentée au premier degré d'une femme atteinte d'un cancer de l'ovaire est de 2,8 (1,8-4,2).¹ Ces risques sont plus importants en cas de prédisposition héréditaire. Les cas héréditaires de cancers de l'ovaire représentent 5 à 10 % des cas de cancers de l'ovaire. Il s'agit le plus souvent de formes familiales de carcinomes épithéliaux seuls ou associés à des cancers du sein, ou à des cancers du côlon ou de l'endomètre et dont la distribution des cas est compatible avec un mode de transmission autosomique dominant (*v. figure*). Plus rarement, il s'agit de cas familiaux de dysgerminomes ovariens associés à des cancers testiculaires,² de tumeurs de la granulosa survenant dans le cadre défini du syndrome héréditaire de Peutz-Jeghers³ ou encore de cas familiaux exceptionnels de carcinomes ovariens à petites cellules.⁴ Nous ne discuterons pas de ces trois situations rares.

PRÉDISPOSITION AU CANCER DE L'OVAIRE ASSOCIÉE À UN RISQUE DE CANCER DU SEIN

Les études de liaison génétique menées dans des formes familiales sévères de cancer du sein ont permis de localiser en 17q21 et 13q14 puis d'identifier deux gènes de prédisposition héréditaire aux cancers des ovaires et (ou) du sein, respectivement *BRCA1* (*BR*east *C*ancer 1) et *BRCA2*.^{5,6} Les études de liaison génétique menées dans des familles réunissant au moins 4 cas de cancer du sein diagnostiqués avant 60 ans et un cas de cancer de l'ovaire et appartenant à la même branche parentale, ont permis de retenir que *BRCA1* et *BRCA2* sont impliqués dans 80 % et 15 % de ces prédispositions.⁷ Il n'y a donc pas, ou peu, de place pour d'autres gènes conjuguant une prédisposition au cancer du sein et au cancer de l'ovaire. De plus, les formes familiales de cancer de l'ovaire seul sont liées dans la quasi-totalité des cas à *BRCA1*.⁸ La fréquence

* Service de génétique oncologique, Institut Curie, 75248 Paris Cedex 5 ; courriel : isabelle.coupier@curie.net

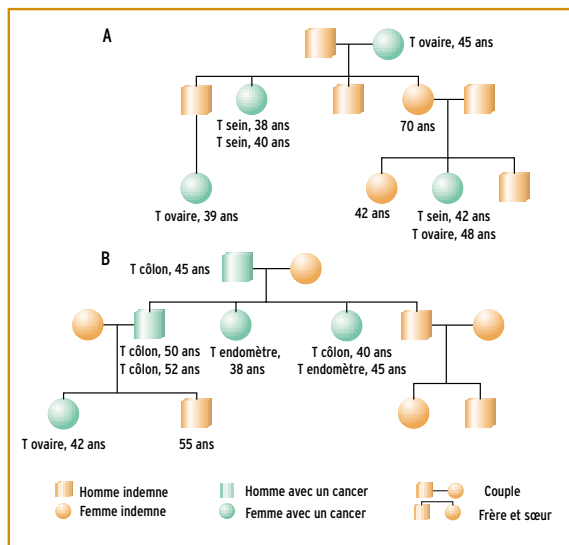


Figure 1 Exemples caractéristiques de prédisposition aux tumeurs épithéliales de l'ovaire.

A : famille sein/ovaire ; B : syndrome HNPCC ; T = tumeur, âge au diagnostique du cancer

des mutations de ces gènes dans la population générale, estimée à partir de l'analyse de cas consécutifs de cancer du sein, est pour *BRCA1* de 0,102 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,042 à 0,25) soit 1 individu porteur sur 974 (IC : 1/2381-1/400) et pour *BRCA2* de 0,136 % (IC : 0,066 à 0,282) soit 1 individu porteur sur 734 (IC : 1/1515 à 1/354).⁹ Ainsi, une personne sur 420 serait porteuse d'une altération d'un gène *BRCA*. En retenant qu'une femme sur 974 et une femme sur 734 sont porteuses respectivement d'une mutation *BRCA1* et *BRCA2*, et en retenant que le risque moyen de cancer de l'ovaire est de l'ordre de 39 % (18 à 54) pour *BRCA1*, de 11 % (2,4 à 19) pour *BRCA2* et de 1 % dans la population générale, on peut estimer que la contribution* des altérations des gènes *BRCA* aux cas de cancer de l'ovaire est de l'ordre de 4 % (1,8 à 4,4) pour *BRCA1* et 1,5 % (0,3 à 2,5) pour *BRCA2*, soit pour l'ensemble des deux gènes 5,5 % (2 à 7). Cette estimation théorique des mutations *BRCA* chez les femmes atteintes de cancer de l'ovaire est compatible avec celle observée par Stratton à partir de l'analyse de 374 cas consécutifs de cancer de l'ovaire : 3 % (2-6).¹⁰ Une seconde étude qui a porté sur 515 cas a cependant observé un taux plus élevé de mutations *BRCA* : 11,7 % (9,2 à 14,8), 7,5 % pour *BRCA1* et 4 % pour *BRCA2*.¹¹ Dans cette seconde étude, par ailleurs 134 cas de tumeurs

* Estimation de la contribution des gènes *BRCA* au cas de cancer de l'ovaire : $\text{Pr}(\text{mutation } BRCA \text{ si cancer ovaire}) = \text{Pr}(\text{mutation } BRCA) \times \text{Pr}(\text{cancer ovaire si mutation } BRCA) / \text{Pr}(\text{mutation } BRCA) \times \text{Pr}(\text{cancer ovaire si mutation } BRCA) + \text{Pr}(\text{pas mutation } BRCA) \times \text{Pr}(\text{cancer ovaire si pas mutation } BRCA)$.

borderline ont été analysés et aucune mutation n'a été identifiée. Enfin, au risque ovarien est associé un risque d'adénocarcinome des trompes de Fallope. La contribution des mutations *BRCA1* et *BRCA2* au cancer des trompes est respectivement de l'ordre de 11 % et 5 %.¹²

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codent des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN. *BRCA1* est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures : cassures simple et double brin, anomalies nucléotidiques. Au-delà de la détection de ces lésions, *BRCA1* a un rôle clé dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation. *BRCA2* apparaît avoir un rôle plus spécifique dans la recombinaison homologue. En effet, cette macromolécule semble contrôler la localisation de RAD51 (protéine clé de la réparation des cassures double brin par recombinaison homologue) sur les sites de cassure double brin de l'ADN.

Les premières estimations des risques tumoraux ont été faites à partir des familles qui avaient contribué à l'identification des gènes *BRCA*. Les critères de recensement des familles ont été pris en compte dans l'estimation des risques, limitant ainsi les biais de recensement et la surestimation des risques (tableau 1). Les risques ont été réestimés à partir d'études dites de population, c'est-à-dire de cas consécutifs de cancers de l'ovaire. Les estimations des risques se sont avérées un peu plus faibles, mais avec des intervalles de confiance chevauchant entre les études familiales et les études de population. Une méta-analyse de 22 études de population a estimé que le risque de cancer de l'ovaire cumulé à l'âge de 70 ans est de 39 % (IC : 22-51) pour *BRCA1* et de 11 % (4,1-18) pour *BRCA2*. Le risque associé aux altérations de *BRCA2* est plus faible et retardé (1 % avant 50 ans). Avant l'âge de 40 ans, le risque est très faible pour les deux gènes ; avant 30 ans, il est quasi nul (tableaux 1 et 2).¹³ Ces différences d'estimation des risques entre les études de familles et les études de population peuvent refléter l'influence de facteurs modificateurs, qui peuvent être environnementaux (en prenant aussi en compte les facteurs hormonaux) et (ou) génétiques.¹⁴

Les caractéristiques histologiques et histopronostiques des cas liés à *BRCA1* ou *BRCA2* n'apparaissent pas différentes de l'ensemble des cas de cancers de l'ovaire.¹⁵ Il s'agit le plus souvent de formes séreuses ; les formes mucineuses sont sous-représentées.¹⁵⁻¹⁷ Une seule étude a rapporté un meilleur pronostic des cancers de l'ovaire survenant chez des femmes porteuses d'une mutation *BRCA1*. Cela n'a pas été observé chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2*.¹⁵ Rappelons cependant que, globalement, les cancers de l'ovaire restent de mauvais pronostic.

PRÉDISPOSITION AU CANCER DE L'OVAIRE ET SYNDROME HNPCC

L'observation de formes familiales de cancers du côlon, de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, des voies biliaires

Risques de cancer de l'ovaire estimés dans différentes études

	<i>BRCA1</i> (FORD 94) ³⁵	<i>BRCA2</i> (FORD 98) ⁷	<i>BRCA1</i> Méta-analyse de 22 études de population ¹³	<i>BRCA2</i> Méta-analyse de 22 études de population ¹³
Risque 50 ans	29 % (16 - 40)	0,4 % (0 - 1)	13 % (8 - 18)	1 % (0 - 3)
Risque 70 ans	44 % (28 - 56)	27 % (0 - 47)	39 % (22 - 51)	11 % (4 - 18)

Tableau 1 () : intervalle de confiance.

et des voies urinaires, distribués dans la même branche parentale (compatible avec une transmission dominante) a conduit Henry Lynch à définir, en opposition à la polyposé adénomateuse, le syndrome HNPCC – *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* – ou encore syndrome de Lynch. ¹⁸ On assimile souvent le diagnostic d'un syndrome HNPCC à la réunion des critères d'Amsterdam*. ¹⁹ Aujourd'hui les critères d'Amsterdam ont été redéfinis : ils incluent des tumeurs non coliques**. ²⁰ Le cancer de l'ovaire n'est pas au-devant du tableau dans ce syndrome de prédisposition.

C'est l'approche « gène-candidat » qui a permis l'identification des gènes impliqués dans ce syndrome. En effet, en 1993, recherchant des régions chromosomiques remaniées dans les adénocarcinomes du côlon ou de l'endomètre développés dans le cadre de cas de familles répondant aux critères du syndrome HNPCC, deux équipes ont observé qu'il existait une instabilité du génome tumoral. ^{21,22} Cette instabilité est caractérisée par des erreurs de réplication de l'ADN (RER : *Replication Error*) conduisant dans des zones de répétitions de nucléotides (locus microsatellites, par exemple) à la délétion ou à l'insertion d'une unité répétée ou de plusieurs, et ainsi à la génération de nouveaux allèles. Lorsque la région répétée est située dans la partie codante d'un gène dont la protéine est impliquée dans le contrôle de la division cellulaire, cette instabilité est à l'origine de mutations contribuant au processus tumoral. De façon surprenante, cette instabilité était analogue à une anomalie génétique déjà caractérisée chez des mutants de bactéries ayant l'altération d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN (gène *RecA*). Cette observation conduisit à la recherche du gène homologue dans la levure puis chez l'homme. Le génome humain étant plus complexe, plusieurs gènes différents ont été identifiés. Ces derniers devenaient des candidats pour

être responsables du syndrome HNPCC. Trois gènes, *hMLH1* (*human Mutant L Homologue1*), *hMSH2*, *hMSH6* ont pu être effectivement incriminés, des mutations constitutionnelles ayant été identifiées. ²³ On désigne souvent ces gènes comme gènes du système MMR (*MisMatch Repair*) ; *hMLH1* et *hMSH2* sont à l'origine de 50 à 70 % des cas familiaux répondant aux critères d'Amsterdam ; *hMSH6* est à l'origine de moins de 5 % des cas. ²⁴ Bien que ces estimations n'aient pas pris en compte la sensibilité incomplète de détection de mutations et que par là la contribution de ces gènes soit sous-estimée, d'autres gènes sont encore à identifier dans le cadre du syndrome HNPCC. La recherche au niveau de la tumeur d'une instabilité des microsatellites ou phénotype RER tumoral (ou MSI, MicroSatellite Instable) ou celle de la perte d'expression en immuno-histochimie des protéines hMLH1, hMSH2 et hMSH6 est une aide à l'indication de l'étude moléculaire des gènes MMR.

Dans des familles ayant les critères d'Amsterdam strictes ou élargies, trois études ont évalué le risque relatif de cancer de l'ovaire. Ce risque varie entre 3,5 et 13. L'âge moyen au diagnostic a été estimé à 47 ans. ²⁵ Les risques cumulés varient entre 10 % et 12 %. ^{25,26}

La contribution du syndrome HNPCC aux cas de cancer

Risques de cancer de l'ovaire par an (en %) chez une femme porteuse d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*

ÂGE (ANNÉES)	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
20 - 24	0,001	0,001
25 - 29	0,002	0,002
30 - 34	0,18	0,004
35 - 39	0,28	0,01
40 - 44	0,87	0,08
45 - 49	1,49	0,14
50 - 54	0,96	0,6
55 - 59	1,19	0,75
60 - 64	2,26	0,38
65 - 69	2,49	0,42

Tableau 2 D'après la réf. 13

* Critères d'Amsterdam : 3 sujets atteints d'un cancer colorectal, dont l'un est uni par un lien de 1^{er} degré aux 2 autres, appartenant au moins à 2 générations et au moins 1 cas dont le diagnostic a été fait avant l'âge de 50 ans ; exclusion du diagnostic de polyposé adénomateux.

** Nouveaux critères d'Amsterdam : 3 sujets atteints d'un cancer du spectre HNPCC (côlon, rectum, endomètre, grêle, uretère et bassin), dont l'un est uni par un lien de 1^{er} degré aux 2 autres, appartenant au moins à 2 générations et au moins 1 cas dont le diagnostic a été fait avant l'âge de 50 ans ; exclusion du diagnostic de polyposé adénomateux.

CE QUI EST NOUVEAU

→ La possibilité de tests génétiques chez les apparentés si une mutation est identifiée dans la famille.

de l'ovaire a été peu examinée jusqu'à maintenant. Mentionnons néanmoins l'étude de Stratton qui a porté sur 101 femmes atteintes, avant l'âge de 30 ans, de formes épithéliales de cancer de l'ovaire et qui a recherché des altérations des gènes *BRCA*, *hMLH1* et *hMSH2*.²⁷ Les deux seules patientes porteuses d'une mutation avaient une mutation *hMLH1* (2 %, IC : 1 à 8 %).

La prise en compte du risque relatif de cancer de l'ovaire et la fréquence dans la population des altérations des gènes *hMLH1* et *hMSH2* permettent de calculer la fréquence des mutations attendues dans les cancers de l'ovaire. En retenant que la fréquence du syndrome HNPCC est de 1 pour 1 000 à 1/500 dans la population générale^{28,29} et que le risque de cancer de l'ovaire est de l'ordre de 10 % en cas de syndrome HNPCC et de 1 % dans la population générale, on peut estimer que la contribution * des altérations des gènes MMR aux cas de cancer de l'ovaire est de 1 à 2 %.

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

Les mutations des gènes *BRCA* et MMR associées à un risque tumoral, sont de type inactivateur. Il s'agit dans la majorité des cas de mutations conduisant à une protéine tronquée. Ces mutations sont distribuées sur l'ensemble de la séquence codante des différents gènes.

Devant la diversité des mutations et leur distribution, la première recherche de mutation dans une famille est particulièrement difficile et longue (plusieurs semaines). La signification d'un résultat négatif lors d'une première étude reste limitée, n'éliminant pas le diagnostic de prédisposition. En effet, nous avons vu que les altérations de ces différents gènes ne rendent pas compte de 100 % des prédispositions héréditaires, de plus, la sensibilité des techniques de détection de mutation est de l'ordre de 80 %.

En revanche, la recherche de mutation effectuée chez les apparentés après identification de la mutation dans la famille est plus simple car ciblée sur l'altération identifiée et expérimentalement rapide (quelques jours). La signification d'un résultat négatif est alors claire : si l'altération identifiée dans la famille n'est pas détectée, cela élimine le diagnostic de prédisposition génétique. C'est afin de pouvoir donner un résultat de qualité chez les apparentés que la pre-

mière étude génétique dans une famille est réalisée chez la personne la plus susceptible d'être prédisposée, c'est-à-dire en général une personne qui a été malade ou « cas index ».

INDICATIONS D'ÉTUDES MOLÉCULAIRES

Les indications des études des gènes *BRCA* et MMR sont fonction de la probabilité d'identifier une mutation. Le seuil d'une probabilité supérieure ou égale à 10 % a été retenu par l'expertise collective Inserm-Fnclcc sur la prise en charge des femmes à risque de cancer du sein et de l'ovaire et de l'expertise collective sur la prise en charge du syndrome HNPCC.^{30,31}

En ce qui concerne les études des gènes *BRCA*, la probabilité d'identifier une mutation supérieure ou égale à 10 % correspond, à titre d'exemple, aux situations suivantes : 1. au moins 3 cas de cancers du sein ou de l'ovaire chez des femmes apparentées par un lien de 1^{er} ou 2^e degré et appartenant à la même branche parentale ; 2. deux cas de cancers de l'ovaire chez 2 femmes apparentées au 1^{er} degré ; 3. un cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire chez 2 femmes apparentées au 1^{er} degré ; 4. une femme ayant été atteinte d'un cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire, les 2 tumeurs étant primitives.

Concernant les études des gènes MMR, en plus des critères familiaux, des critères liés aux caractéristiques des tumeurs (phénotype RER et test immuno-histochimique) peuvent être une aide aux indications des études moléculaires. Les indications peuvent être résumées en 3 situations : 1. présence des nouveaux critères d'Amsterdam ; 2. présence des critères d'Amsterdam élargis, associant 2 apparentés au 1^{er} degré ayant un cancer du spectre HNPCC avec 1 cas dont le diagnostic a été fait avant 50 ans ; 3. critères individuels dont une probabilité supérieure à 50 % que le cancer ait un phénotype instable, cela peut correspondre à un cancer du côlon avant 40 ans ou à un cancer du côlon avec un antécédent personnel de cancer du côlon ou de l'endomètre.

Enfin, rappelons que toute situation familiale doit être discutée dans le cadre d'une consultation de génétique et que c'est le médecin responsable de cette consultation qui retient en dernier lieu l'indication d'une étude génétique. Les études génétiques sont réalisées après une consultation d'information et l'obtention du consentement libre et éclairé des patients. Un soutien psychologique doit être proposé.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge dépend de la situation de prédisposition dans laquelle on se trouve. Dans le cas d'une mutation *BRCA* avérée, qu'il y ait ou non un cas de cancer de l'ovaire dans la famille, l'expertise collective Inserm-Fnclcc recommande une annexectomie prophylactique à partir de 40 ans ou dès 35 ans, si le projet parental a été accompli.³⁰ Dans notre pratique, à l'Institut Curie,

* Estimation de la contribution des gènes MMR au cas de cancer de l'ovaire : $\text{Pr (mutation HNPCC si cancer ovaire)} = \text{Pr (mutation HNPCC)} \times \text{Pr (cancer ovaire si mutation HNPCC)} / \text{Pr (mutation HNPCC)} \times \text{Pr (cancer ovaire si mutation HNPCC)} + \text{Pr (pas de mutation HNPCC)} \times \text{Pr (cancer ovaire si pas de mutation HNPCC)}$.

l'annexectomie est recommandée dans les mêmes conditions devant une altération du gène *BRCA1* ou devant une altération de *BRCA2* et la présence d'un cas de cancer de l'ovaire dans la famille. L'annexectomie est différée vers l'âge de 50 ans devant une altération de *BRCA2* en l'absence d'antécédents de cancer de l'ovaire dans la famille (tableau 2). Lorsqu'à l'issue des études moléculaires, aucune altération *BRCA* n'a été mise en évidence, il reste licite, sous réserve d'une histoire familiale vérifiée de discuter, dans certains cas, l'annexectomie prophylactique comme par exemple chez une femme apparentée au 1^{er} degré avec une femme atteinte de cancer de l'ovaire, voire chez une apparentée de 2^e degré lorsque l'intermédiaire est un homme. L'annexectomie prophylactique est une décision pluridisciplinaire. Ce geste est assez bien accepté par les femmes. Néanmoins il peut exister en dehors des répercussions physiologiques des répercussions psychologiques qui doivent être anticipées et prises en compte. La surveillance des ovaires par échographie pelvienne annuelle à partir de l'âge de 35 ans est proposée. Cependant, l'efficacité de la surveillance par échographie étant discutable, l'expertise collective Inserm-Fnclcc laisse à l'appréciation du clinicien l'indication de cette surveillance. Dans notre pratique, à défaut d'un meilleur moyen de surveillance, nous recommandons cette échographie. En dehors de la prise en charge du risque ovarien, une surveillance mammaire doit être mise en place par un examen clinique des seins 2 à 3 fois par an à partir de l'âge de 20 à 25 ans, associée à une mammographie

plus ou moins une échographie annuelle à partir de l'âge de 30 ans, voire avant 30 ans lorsqu'un cas est apparu avant l'âge de 35 ans (5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein le plus précoce dans la famille). Il est important de mentionner que l'annexectomie prophylactique diminue le risque de cancer de l'ovaire mais également le risque de cancer du sein (diminution de l'ordre de 50 %).³² Après une annexectomie prophylactique chez une femme qui n'a pas développé de cancer du sein, se discute la place d'un traitement hormonal substitutif (THS). Le THS est indiqué si la femme a des effets secondaires invalidants de la ménopause (troubles importants du climatère altérant la qualité de vie). Le THS est possible jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause, soit environ 50 ans. Après cet âge, son indication est plus discutable ; la patiente évalue alors avec son gynécologue le rapport bénéfice/risque d'un THS. Cette évaluation doit être réalisée tous les ans.

Dans un contexte HNPPC, l'expertise collective ne retient pas de surveillance ovarienne, car le risque de cancer de l'ovaire est jugé faible.³¹ L'attitude retenue par l'expertise est différente de la surveillance proposée par Lynch *et al.*, qui recommandent une échographie annuelle dès l'âge de 30 ans et un dosage du CA12.5.³³ Dans tous les cas, l'ovariectomie seule n'est pas recommandée ; en revanche, elle est discutée à l'occasion d'une intervention chirurgicale abdomino-pelvienne. Par ailleurs, le diagnostic de syndrome HNPPC conduit également à la mise en place d'un suivi, annuel de l'endomètre par échographie ou hystéroscopie à partir de l'âge de 30 ans, et biennal du côlon par coloscopie débuté entre 20 et 25 ans. Il est recommandé de compléter la coloscopie en utilisant un colorant de type indigo carmin afin de détecter des polypes qui seraient passés inaperçus lors de la coloscopie seule.

CONCLUSION

Il existe une variabilité inter- et intrafamiliale des risques tumoraux chez les patients porteurs d'une mutation d'un gène *BRCA* ou MMR. Cette variabilité pourrait être due à l'existence de facteurs modificateurs dont des facteurs génétiques. L'identification de ces facteurs génétiques est difficile, elle devrait permettre une meilleure compréhension des risques tumoraux.

La prise en charge du risque ovarien chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* peut aller jusqu'à l'annexectomie prophylactique. Il s'agit d'un geste mutilant qui n'est pas satisfaisant. Des études récentes par spectrométrie de masse ont permis de mettre en évidence des profils protéiques spécifiques des cancers de l'ovaire à des stades I.³⁴ Ces études très prometteuses permettraient, chez les patientes à risque, de faire des diagnostics à des stades très précoces qui sont de meilleur pronostic que les formes de cancer de l'ovaire dépistées par une surveillance échographique. ■

POUR LA PRATIQUE

- La prédisposition aux cancers de l'ovaire concerne 5 à 10 % des cas de ce type de cancer.
- Il existe 2 syndromes de prédisposition avec une transmission autosomique dominante :
 - prédisposition au cancer du sein et ou de l'ovaire (deux gènes *BRCA1* et *BRCA2*) ;
 - prédisposition au cancer du côlon et ou de l'endomètre = syndrome HNPPC (3 gènes *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*).
- Les études génétiques en consultation d'oncogénétique sont réalisées après information et obtention du consentement libre et éclairé des patientes.
- La surveillance des patientes à risque de cancer de l'ovaire dépend des mutations :
 - gènes *BRCA* : surveillance clinique et échographique annuelle à partir de 35 ans, voire annexectomie prophylactique recommandée ;
 - gènes MMR : les indications de surveillance sont différentes entre la France (absence de surveillance) et les autres pays (surveillance annuelle à partir de 30 ans par échographie et dosage du CA12.5).

SUMMARY Genetic predisposition and ovarian cancer

The genetic predisposition to epithelial ovarian cancer can be distinguished in two different forms: familial breast and/or ovarian cancer; familial colon, endometrium, ovarian cancer or HNPCC syndrome (*hereditary non polyposis colorectal cancer*). The *BRCA1* and *BRCA2* genes are involved in familial breast and (or) ovarian cancer. Mutations of these two genes could explain 5,5% (2-7%) of ovarian cancers. The *hMLH1*, *hMSH2*, and *hMSH6* genes are involved in the HNPCC syndrome. The mutations of these genes could explain 1% to 2% of ovarian cancers. The clinical management of women at ovarian cancer risk is variable and dependent on the predisposition going from regular examination until prophylactic oophorectomy in the presence of *BRCA* mutations.

Rev Prat 2004 ; 54 : 1757-62

RESUMÉ Prédiposition génétique et cancer de l'ovaire

Les prédispositions génétiques aux tumeurs épithéliales de l'ovaire peuvent se présenter sous deux formes : les formes familiales de cancer du sein et (ou) de l'ovaire ; les formes familiales de cancers du côlon, de l'endomètre et de l'ovaire ou syndrome HNPCC (*hereditary non polyposis colorectal cancer*). Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont impliqués dans les formes familiales de cancer du sein et (ou) de l'ovaire. Les altérations de ces deux gènes pourraient rendre compte d'environ 5,5 % (2 à 7 %) des cas de cancers de l'ovaire. Les altérations des gènes *hMLH1*, *hMSH2*, et *hMSH6* sont impliquées dans le syndrome HNPCC, celles des deux premiers étant responsables de la majorité des cas étudiés. Le syndrome HNPCC pourrait rendre compte de 1 à 2 % des cas de cancers de l'ovaire. La prise en charge du risque de cancer de l'ovaire dépend de la situation de prédisposition dans laquelle on se trouve, allant de la surveillance échographique jusqu'à l'annexectomie prophylactique, notamment en cas de mutation des gènes *BRCA*.

RÉFÉRENCES

1. Auranen A, Pukkala E, Makinen J *et al*. Cancer incidence in the first-degree relatives of ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 1996 ; 74 : 280-4.
2. Stettner AR, Hartenbach EM, Schink JC *et al*. Familial ovarian germ cell cancer: report and review. *Am J Med Genet* 1999 ; 84 : 43-6.
3. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC *et al*. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1447-53.
4. Longy M, Toulouse C, Mage P *et al*. Familial cluster of ovarian small cell carcinoma: a new mendelian entity? *J Med Genet* 1996 ; 33 : 333-5.
5. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D *et al*. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994 ; 266 : 66-71.
6. Wooster R, Bignell G, Lancaster J *et al*. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995 ; 378 : 789-92.
7. Ford D, Easton DF, Stratton M *et al*. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 676-89.
8. Narod S, Ford D, Devilee P *et al*. Genetic heterogeneity of breast-ovarian cancer revisited. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 : 957-8.
9. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G *et al*. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating *BRCA1*, *BRCA2* and other genes. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 76-83.
10. Stratton JF, Gayther SA, Russell P *et al*. Contribution of *BRCA1* mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1125-30.
11. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE *et al*. Prevalence and penetrance of Germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 700-10.
12. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B *et al*. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 341-5.
13. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S *et al*. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1117-30.
14. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev* 2002 ; 2 : 113-23.
15. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG *et al*. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000 ; 283 : 2260-5.
16. Narod S, Tonin P, Lynch H *et al*. Histology of *BRCA1*-associated ovarian tumours. *Lancet* 1994 ; 343 : 236.
17. Werness BA, Ramus SJ, DiCioccio RA *et al*. Histopathology, FIGO stage, and *BRCA* mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol* 2004 ; 23 : 29-34.
18. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P *et al*. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 1535-49.
19. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM *et al*. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991 ; 34 : 424-5.
20. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP *et al*. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453-6.
21. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS *et al*. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993 ; 260 : 812-6.
22. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993 ; 260 : 816-9.
23. Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mutat* 1997 ; 10 : 89-99.
24. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N *et al*. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996 ; 2 : 169-74.
25. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA *et al*. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995 ; 64 : 430-3.
26. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E *et al*. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999 ; 81 : 214-8.
27. Stratton JF, Thompson D, Bobrow L *et al*. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 1725-32.
28. Salovaara R, Loukola A, Kristo P *et al*. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2193-200.
29. Peet DJ, Ziogas A, Fox EA *et al*. Characterization of hereditary non polyposis colorectal cancer families from a population-based series of cases. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1517-22.
30. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D *et al*. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219-37.
31. Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J *et al*. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bull Cancer* 2004 ; 4 : 303-15.
32. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : S15-S17.
33. Lynch HT, Watson P, Shaw TG *et al*. Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling, and management of hereditary cancer. Part II: Hereditary non polyposis colorectal carcinoma as a model. *Cancer* 1999 ; 86 : 2457-63.
34. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA *et al*. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002 ; 359 : 572-7.
35. Ford D, Easton DF, Stratton M *et al*. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 676-89.